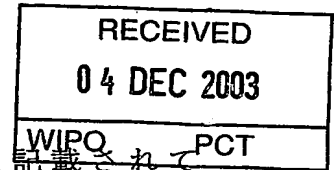


日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

15.10.03



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 1 0 月 1 6 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 3 0 1 8 7 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 3 0 1 8 7 6]

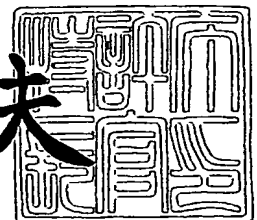
出 願 人 武 田 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願
【整理番号】 186207
【提出日】 平成14年10月16日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/14

A61K 9/48
A61K 9/52
A61K 9/54
A61K 31/4184

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県近江八幡市鷹飼町南四丁目 1 番 3 - 8 0 3

【氏名】 秋山 洋子

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市左京区下鴨夜光町 3 番地 1

【氏名】 倉沢 卓

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市東浅香山町 4 丁 1 番地の 1 5 5 - 9 0 2

【氏名】 坂東 博人

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100062144

【弁理士】

【氏名又は名称】 青山 葆

【選任した代理人】

【識別番号】 100086405

【弁理士】

【氏名又は名称】 河宮 治

【選任した代理人】

【識別番号】 100081422

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 光雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013262

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0106291

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 持続性製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒とゲル形成性ポリマーを含有するカプセル剤。

【請求項 2】 活性成分の放出が、活性成分を含有する核粒子上に形成された放出制御被膜により制御される請求項 1 記載のカプセル剤。

【請求項 3】 放出制御被膜が、pH 依存的に溶解するポリマーを含有する請求項 2 記載のカプセル剤。

【請求項 4】 放出制御被膜が、拡散制御膜である請求項 2 記載のカプセル剤。

【請求項 5】 活性成分の放出が、顆粒または細粒を構成する放出制御性マトリックス中に活性成分を分散することにより制御される請求項 1 記載のカプセル剤。

【請求項 6】 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒が、活性成分を含有する核粒子上に崩壊剤を含有する崩壊剤層を形成し、該崩壊剤層上に放出制御被膜を形成した顆粒または細粒であって、活性成分の放出が一定のラグタイム後に開始される請求項 3 または 4 記載のカプセル剤。

【請求項 7】 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒が、ゲル形成性ポリマーにより被覆されていることを特徴とする請求項 3～6 のいずれか 1 項に記載のカプセル剤。

【請求項 8】 さらにゲル形成性ポリマーを含有する請求項 7 記載のカプセル剤。

【請求項 9】 活性成分の放出条件が異なる 2 種類の顆粒または細粒を含有することを特徴とする請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載のカプセル剤。

【請求項 10】 pH が約 5.5 で活性成分を放出する腸溶性被膜を有する顆粒または細粒と、pH が約 6.0 以上で活性成分を放出する放出制御被膜を有する顆粒または細粒とを含有する請求項 9 記載のカプセル剤。

【請求項 11】 ゲル形成性ポリマーが、25℃における 5% 水溶液の粘度

が約3000mPa・s以上のポリマーである請求項1、7または8記載のカプセル剤。

【請求項12】 ゲル形成性ポリマーが、分子量400000-10000000のポリマーである請求項1、7または8記載のカプセル剤。

【請求項13】 放出制御被膜が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネートおよびポリビニルアセテートフタレートからなる群から選ばれる1種以上を含有する被膜である請求項2～4または6のいずれか1項に記載のカプセル剤。

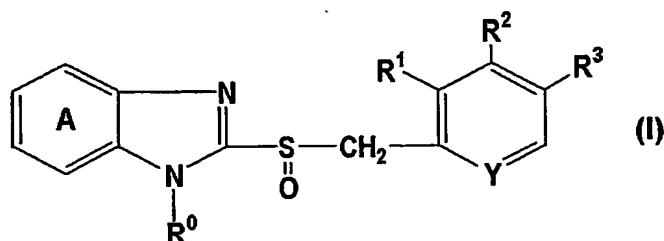
【請求項14】 放出制御被膜が、2種以上の被膜からなることを特徴とする請求項13記載のカプセル剤。

【請求項15】 放出が制御された顆粒または細粒が、約100-1500 μ mの粒径の顆粒または細粒である請求項1記載のカプセル剤。

【請求項16】 活性成分がプロトンポンプインヒビター（PPI）である請求項1記載のカプセル剤。

【請求項17】 PPIが式（I）：

【化1】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R⁰は水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R¹、R²およびR³は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい〕

いアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体である請求項16記載のカプセル剤。

【請求項18】 ベンズイミダゾール系化合物化合物が、ランソプラゾールである請求項17記載のカプセル剤。

【請求項19】 PPIが、ランソプラゾールの光学活性R体である請求項17記載のカプセル剤。

【請求項20】 ゲル形成性ポリマーが、ポリエチレンオキサイド（PEO、分子量400000-10000000）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、カルボキシメチルセルロース（CMC-Na）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる1種以上の物質である請求項1、7または8記載のカプセル剤。

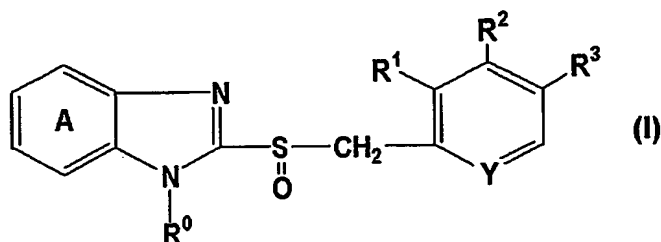
【請求項21】 ゲル形成性ポリマーが、ポリエチレンオキサイド（分子量400000-10000000）である請求項1、7または8記載のカプセル剤。

【請求項22】 ゲル形成性ポリマーが粉末状、細粒状または顆粒状で配合された請求項1または8記載のカプセル剤。

【請求項23】 pH依存的に溶解するポリマーが、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体である請求項3記載のカプセル剤。

【請求項24】 活性成分を含有する核粒子上に放出制御被膜が形成されていることを特徴とする活性成分の放出が制御された、式（I）：

【化2】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R⁰は水素原子、置換基

を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、および Y は窒素原子または CH を示す] で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体を活性成分として含有する顆粒または細粒。

【請求項 25】 活性成分の放出条件が異なる 2 種類以上の放出制御被膜を有することを特徴とする請求項 24 記載の顆粒または細粒。

【請求項 26】 活性成分が、ランソプラゾールである請求項 24 記載の顆粒または細粒。

【請求項 27】 活性成分が、ランソプラゾールの光学活性 R 体である請求項 24 記載の顆粒または細粒。

【請求項 28】 放出制御被膜が、pH 依存的に溶解するポリマーを含有する請求項 26 または 27 記載の顆粒または細粒。

【請求項 29】 放出制御被膜が、拡散制御膜である請求項 26 または 27 記載の顆粒または細粒。

【請求項 30】 活性成分を含有する核粒子上に腸溶性被膜と、該腸溶性被膜上に崩壊剤を含有する崩壊剤層と、該崩壊剤層上に放出制御被膜とを有することを特徴とする請求項 28 または 29 記載の顆粒または細粒。

【請求項 31】 ゲル形成性ポリマーにより被覆されていることを特徴とする請求項 28～30 のいずれか 1 項に記載の顆粒または細粒。

【請求項 32】 請求項 28～31 のいずれか 1 項に記載の顆粒または細粒とゲル形成性ポリマーとを含有する持続性製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、活性成分の放出が制御された顆粒あるいは細粒と消化管移動速度を遅らせるゲル形成性ポリマーとを含有する持続性製剤、とりわけカプセル剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

医薬品のなかで経口投与製剤は最も多用される剤形であり、近年はQOL向上の観点から1日1-2回投与で薬効が持続する経口投与製剤が多く開発されてきている。化合物自身の合成段階から1日1-2回の投与で薬効が持続するような動態を示す化合物を合成する試みも行われているが、製剤的な工夫により持続性製剤を設計し動態を修正する場合も少なくない。経口持続性製剤の剤形としては、放出制御膜やマトリックスによる化合物拡散制御による放出制御、マトリックス（基剤）の浸食による化合物の放出制御、pH依存的な化合物の放出制御、一定のラグタイム後化合物を放出させる時限放出制御など種々の放出制御システムが開発され応用されている。上記放出制御システムに消化管移動速度の制御を組み合わせるによりさらに持続性を延長することが可能になると考えられる。剤等が開示されている。

また、プロトンポンプインヒビター（以下、PPIと称することがある）作用を有するベンズイミダゾール（ベンツイミダゾールともいう）系化合物（以下、本明細書ではベンズイミダゾール系化合物と称する）のような酸に不安定な特性を有する薬物を活性成分とする製剤では、腸溶性被膜を施す必要がある。すなわち、PPI作用を持つベンズイミダゾール系化合物を含有する組成物は小腸で速やかに崩壊することが必要であるため、錠剤よりも表面積が大きく、速やかに崩壊または溶解しやすい顆粒のほうが望ましいと考えられる（例えば、特許文献1参照）。

顆粒や細粒は経口投与された後、それ自身が消化管を胃、十二指腸、空腸、回腸、大腸と活性成分を放出しながら移動して、その間に活性成分はそれぞれの吸収部位において吸収される。放出制御製剤は活性成分の放出をなんらかの形で遅らせることにより吸収がコントロールされることを目的としている。放出制御システムに付着性、浮遊性など消化管移動速度を制御する機能を組み合わせることによりさらに持続性を延長することが可能になると考えられる。

【0003】

【特許文献1】

特開昭 62-277322 号公報

【特許文献 2】

国際公開第 01/89483 号パンフレット

【特許文献 3】

特表 2001-526213

【特許文献 4】

米国特許第 6274173 号明細書

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、薬物活性成分の放出が制御され、さらに消化管内で滞留乃至ゆっくり移動しながら、長時間にわたって活性成分を放出する持続性製剤を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】

すなわち、本発明は、

(1) 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒とゲル形成性ポリマーを含有するカプセル剤、

(2) 活性成分の放出が、活性成分を含有する核粒子上に形成された放出制御被膜により制御される上記 (1) 記載のカプセル剤、

(3) 放出制御被膜が、pH 依存的に溶解するポリマーを含有する上記 (2) 記載のカプセル剤、

(4) 放出制御被膜が、拡散制御膜である上記 (2) 記載のカプセル剤、

(5) 活性成分の放出が、顆粒または細粒を構成する放出制御性マトリックス中に活性成分を分散することにより制御される上記 (1) 記載のカプセル剤、

(6) 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒が、活性成分を含有する核粒子上に崩壊剤を含有する崩壊剤層を形成し、該崩壊剤層上に放出制御被膜を形成した顆粒または細粒であって、活性成分の放出が一定のラグタイム後に開始される上記 (3) または (4) 記載のカプセル剤、

(7) 活性成分の放出が制御された顆粒または細粒が、ゲル形成性ポリマーに

より被覆されていることを特徴とする上記(3)～(6)のいずれか1に記載のカプセル剤、

(8) さらにゲル形成性ポリマーを含有する上記(7)記載のカプセル剤、

(9) 活性成分の放出条件が異なる2種類の顆粒または細粒を含有することを特徴とする上記(1)～(7)のいずれか1に記載のカプセル剤、

(10) pHが約5.5で活性成分を放出する腸溶性被膜を有する顆粒または細粒と、pHが約6.0以上で活性成分を放出する放出制御被膜を有する顆粒または細粒とを含有する上記(9)記載のカプセル剤、

(11) ゲル形成性ポリマーが、25℃における5%水溶液の粘度が約3000mPa・s以上のポリマーである上記(1)、(7)または(8)記載のカプセル剤、

(12) ゲル形成性ポリマーが、分子量が400000～10000000のポリマーである上記(1)、(7)または(8)記載のカプセル剤、

(13) 放出制御被膜が、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネートおよびポリビニルアセテートフタレートからなる群から選ばれる1種以上を含有する被膜である上記(2)～(4)または(6)のいずれか1に記載のカプセル剤、

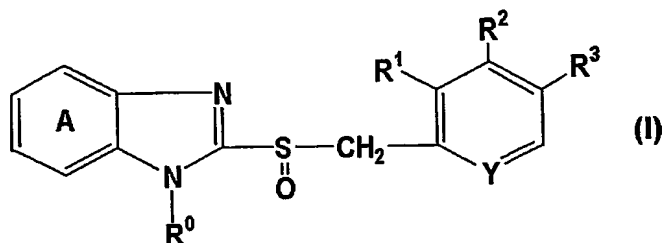
(14) 放出制御被膜が、2種以上の被膜からなることを特徴とする上記(13)記載のカプセル剤、

(15) 放出が制御された顆粒または細粒が、約100～1500 μ mの粒径の顆粒または細粒である上記(1)記載のカプセル剤、

(16) 活性成分がプロトンポンプインヒビター(PP I)である上記(1)記載のカプセル剤、

(17) PP Iが式(I)：

【化3】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、 R^0 は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体である上記(16)記載のカプセル剤、

(18) ベンズイミダゾール系化合物化合物が、ランソプラゾールである上記(17)記載のカプセル剤、

(19) PPIが、ランソプラゾールの光学活性R体である上記(17)記載のカプセル剤、

(20) ゲル形成性ポリマーが、ポリエチレンオキシド(PEO、分子量40000-1000000)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、カルボキシメチルセルロース(CMC-Na)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる1種以上の物質である上記(1)、(7)または(8)記載のカプセル剤、

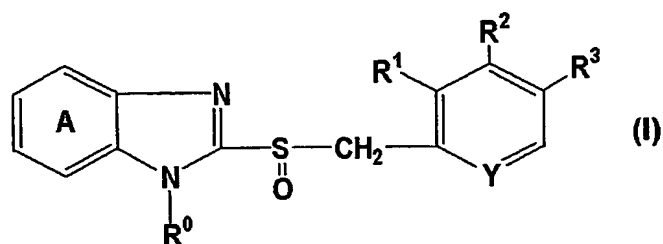
(21) ゲル形成性ポリマーが、ポリエチレンオキシド(分子量40000-100000)である上記(1)、(7)または(8)記載のカプセル剤、

(22) ゲル形成性ポリマーが粉末状、細粒状または顆粒状で配合された上記(1)または(8)記載のカプセル剤、

(23) pH依存的に溶解するポリマーが、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体である上記(3)記載のカプセル剤、

(24) 活性成分を含有する核粒子上に放出制御被膜が形成されていることを特徴とする活性成分の放出が制御された、式 (I) :

【化 4】



〔式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、 R^0 は水素原子、置換基を有していてもよいアラルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、 R^1 、 R^2 および R^3 は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す〕で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体を活性成分として含有する顆粒または細粒、

(25) 活性成分の放出条件が異なる2種類以上の放出制御被膜を有することを特徴とする上記(24)記載の顆粒または細粒、

(26) 活性成分が、ランソプラゾールである上記(24)記載の顆粒または細粒、

(27) 活性成分が、ランソプラゾールの光学活性R体である上記(24)記載の顆粒または細粒、

(28) 放出制御被膜が、pH依存的に溶解するポリマーを含有する上記(26)または(27)記載の顆粒または細粒、

(29) 放出制御被膜が、拡散制御膜である上記(26)または(27)記載の顆粒または細粒、

(30) 活性成分を含有する核粒子上に腸溶性被膜と、該腸溶性被膜上に崩壊剤を含有する崩壊剤層と、該崩壊剤層上に放出制御被膜とを有することを特徴とする上記(28)または(29)記載の顆粒または細粒、

(31) ゲル形成性ポリマーにより被覆されていることを特徴とする上記(2

8) ~ (30) のいずれか 1 に記載の顆粒または細粒、および

(32) 上記 (28) ~ (31) のいずれか 1 に記載の顆粒または細粒とゲル形成性ポリマーとを含有する持続性製剤を提供する。

【0006】

【発明の実施の形態】

本発明は活性成分の放出が制御された顆粒あるいは細粒と消化管移動速度を遅らせるゲル形成性ポリマーを含有する医薬組成物に関する。本発明の医薬組成物は、両者の混合物そのものの形態であってもカプセルに充填されたカプセル剤であってもよいが、カプセル剤が特に好ましい。これらの組み合わせにより経口投与後の血中濃度持続性が著しく延長されることが明らかになった。

本発明の「活性成分の放出が制御された顆粒あるいは細粒」における活性成分の放出の制御は、顆粒あるいは細粒を活性成分の放出を制御する膜で被覆して、または活性成分を放出制御性マトリックス中に分散することによって行う。なお、本発明の「活性成分の放出が制御された顆粒あるいは細粒」には、pH が約 5.5 程度で溶解する通常の腸溶性被膜で被覆された顆粒あるいは細粒も含む。

一方、本明細書において「放出制御被膜」というときは、pH 5.5 程度で溶解するような通常の腸溶性被膜より、より高い pH 領域で溶解する pH 5.5 と異なる pH に依存して溶解する被膜または膜自体は溶解しないが膜に生じた細孔を通じて活性成分を放出する拡散制御膜など、より活性成分の放出遅延乃至持続させる機能を有する膜を示し、pH 5.5 程度で溶解し、腸液中で速やかに溶解して、活性成分を放出する通常の腸溶性被覆膜及び/層は含まない。

本発明の組成物からの活性成分の消化管からの吸収は、(1) 放出制御顆粒あるいは細粒による活性成分の放出制御および (2) ゲル形成性ポリマーによる顆粒あるいは細粒の消化管内滞留延長を利用した 2 種類のシステムの組み合わせにより調節される。経口投与された本発明の医薬品組成物は消化管においてゲル形成性ポリマーが急速に水分を吸収することにより、粘着性のゲルを形成してゲル表面あるいはゲル中に顆粒あるいは細粒を保持し徐々に消化管を移動する。その間に活性成分の放出が制御され、顆粒あるいは細粒から活性成分が連続的にあるいはパルス的に、制御された方式により放出され、結果として持続した吸収と薬

効の発現が得られる。

放出を長時間にわたって制御することにより治療有効濃度の持続を可能にする上記システムは投与回数の低減のみならず、低投与量での治療の有効性および血中濃度の立ち上がりに起因する副作用の軽減などの利点を有する。

【0007】

ゲル形成性ポリマーとしては、水と接触することにより急速に高粘度のゲルを形成し、消化管内での滞留性を延長するポリマーであればよい。このようなゲル形成性ポリマーとしては、25℃における5%水溶液の粘度が約3000mPa・s以上のポリマーであるものが好ましい。また、通常ゲル形成性ポリマーが、分子量40000-10000000程度のポリマーが一般に好ましい。このようなゲル形成性ポリマーは粉末状、顆粒状ないしは細粒状のものが製剤化するうえで好適である。このようなゲル形成性ポリマーとしては、ポリエチレンオキサイド (PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000 ; Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース (CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、カルボキシビニルポリマー (ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製；カーボポール 943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなどが挙げられる。これらは単独または少なくとも2種以上の粉末を適当な比率で混合して用いてもよい。とりわけPEO、HPMC、HPC、CMC-Na、カルボキシビニルポリマーなどがゲル形成性ポリマーとして好ましく用いられる。

【0008】

活性成分の放出が制御された顆粒または細粒の好ましい1つの態様として、少なくとも1つの活性成分を含む核粒子上に放出制御膜を被覆した顆粒または細粒があげられる。このような有核顆粒あるいは細粒を調製するにはノンパレル (ノンパレル-101(粒径850-710、710-500、500-355)、ノンパレル-103(粒径850-7

10、710 - 500、500 - 355)、ノンパレル-105 (粒径710 - 500、500 - 355、300 - 180)、Freund社製)、セルフィア (CP-507(粒径500-710)、CP-305(粒径300-500)、旭化成(株)製)などの不活性担体を核として、その上に活性成分をコーティングした顆粒あるいは細粒、あるいは活性成分と通常製剤化に用いられる賦形剤を用いて造粒することにより得られた粒子を核粒子として用いることができる。例えば特開昭63-301816に記載の方法によって製造することができる。例えば、不活性担体の核上に活性成分をコーティングすることにより核粒子を得る場合には、例えば遠心転動造粒機 (CF-mini、CF-360、Freund社製) あるいは転動造粒装置 (パウレック MP-10) などを用い湿式造粒により活性成分含有核粒子を調製することができる。不活性担体核を用いない場合には、乳糖、マニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤と活性成分をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースなどの結合剤を用い、必要ならばカルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルボキシメチルセルロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどを加えて攪拌造粒機などで練合して造粒することにより得られる。得られた顆粒あるいは細粒は篩い分け操作により所望の大きさの粒子を得ることができる。ローラーコンパクターなどによる乾式造粒により核粒子を調製してもよい。粒子の大きさとしては $50\mu\text{m}$ から 5mm 、好ましくは $100\mu\text{m}$ から 3mm 、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ から 2mm の粒子が用いられる。

【0009】

このようにして得られた活性成分含有核粒子にさらにコーティングを施して中間被覆層を設けて、このような粒子を核粒子としてもよい。主薬が、例えば、PP Iなど酸に対して不安定な薬物である場合など、中間被覆層を設けて活性成分含有核粒子と放出制御膜との直接の接触を遮断することは、薬剤の安定性の向上を図る上で好ましい。このような中間被覆層は複数の層で形成されていてもよい。

中間被覆層用のコーティング物質としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えば、TC-5等)、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの高分子基剤に

、ショ糖〔精製白糖（粉碎したもの（粉糖）や粉碎しないもの）等〕、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜および糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトールなど）等の糖類を適宜配合したものなどが挙げられる。中間被覆層には、この外にも下記する製剤化を行うため必要により添加される賦形剤（例、隠蔽剤（酸化チタン等）、静電気防止剤（酸化チタン、タルク等））を適宜加えてもよい。

中間被覆層の被覆量は、主薬を含有する顆粒 1 重量部に対して、通常、約 0.02 重量部～約 1.5 重量部、好ましくは約 0.05～約 1 重量部である。被覆は常法によって行える。例えば、これらの中間層被覆層成分を精製水などで希釈し、液状として散布して被覆するのが好ましい。その際、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を噴霧しながら行うのが好ましい。

【0010】

本発明の医薬組成物が含有する放出制御顆粒あるいは細粒としては、このような核粒子上に、pH 依存的に放出を制御するコーティング物質を被覆して放出制御顆粒あるいは細粒にするのが好ましい。ここで、「pH 依存的」とは、一定の pH 以上の環境で活性成分を放出することをいう。通常の腸溶コーティングでは pH 5.5 程度で溶出し、薬物の放出が開始するが、本発明のコーティング物質としては、より高い pH（好ましくは 6.0 より高い pH）で溶出し、胃での薬物放出をより抑制する物質が好ましい。

このような医薬活性成分の放出を pH 依存的に制御するためのコーティング物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HP-55、HP-50、信越化学(株)製）、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース（CMEC、フロイント産業(株)製）、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体（Eudragit L100 or S100、Rohm社製）、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体（Eudragit L100-55, L30D-55）、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体（Eudragit FS30D、Rohm社製）、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS 信越化学(株)製）、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックかなどが用いられる。これらは単独で、あるいは少なくとも 2 種以上のポリマーを組み合わせ、または少なくとも 2 種以上

のポリマーを順次コーティングしてもよい。好ましくは $pH > 6.0$ 以上、より好ましくは $pH > 6.5$ 、さらに好ましくは $pH 6.75$ 以上で溶解するように、コーティング物質を単独であるいは必要により組み合わせて用いるのが望ましい。さらにコーティングには必要に応じてポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、安定化剤などを用いてもよい。コーティング物質の量は核粒子に対して5%—200%、好ましくは20%—100%、より好ましくは30%—60%が望ましい。このようにして得られた活性成分放出制御顆粒あるいは細粒上に、ポリエチレンオキサイド (PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000、Dow Chemical社製)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース (CMC-Na、Santolose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC、例えばHPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、カルボキシビニルポリマー (ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製、カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した顆粒あるいは細粒を放出制御顆粒としてもよい。

【0011】

放出制御顆粒としては、活性成分を含有する核粒子上に、拡散により活性成分放出を制御する作用を奏する拡散制御膜でコーティングを施す形態が挙げられる。このような拡散制御膜としてはアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(EudragitRS or RL、Rohm社製)、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit NE30D、Rohm社製)、エチルセルロースなどが上げられる。またこれらの膜は適当な比率で混合してもよく、HPMC、HPC、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール6000、乳糖、マニトール、有機酸などの親水性ポア形成物質と一定の比率で混合して用いることもできる。

【0012】

さらに一定のラグタイム後に活性成分が放出されるように制御した顆粒を得るには、上記の拡散制御膜をコーティングする前に、崩壊剤等の膨潤性物質をあらかじめコーティングして活性成分含有核粒子と放出制御被膜との間に崩壊剤層を設ける。例えば、活性成分を含む核粒子上にクロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)、カルメロースカルルシウム (ECG505、五徳薬品製)、クロスポビドン (ISP Inc)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース (L-HPC、信越化学(株)製)などの膨潤性物質を1次コーティングし、さらにアクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体 (Eudragit R S or RL、Rohm社製)、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体 (Eudragit NE30D、Rohm社製)、エチルセルロースなどを単独もしくは混合して、さらには HPMC、HPC、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール6000、乳糖、マニトール、有機酸などの親水性ポア形成物質と一定の比率で混合した拡散制御膜を2次コーティングするのが好ましい。このような2次コーティング物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート (HP-55, HP-50、信越化学(株)製)、セルロースアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース (CMEC、フロイント産業(株)製)、メタクリル酸メチル・メタクリル酸共重合体 (Eudragit L100 or S100、Rohm社製)、メタクリル酸・アクリル酸エチル共重合体 (Eudragit L100-55, L30D-55)、メタクリル酸・アクリル酸メチル・メタクリル酸メチル共重合体 (Eudragit FS30D、Rohm社製)、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート (HPMCAS 信越化学(株)製)、ポリビニルアセテートフタレート、シェラックなどのpH依存的に活性成分を放出する腸溶性ポリマーでもよい。コーティング物質の量は核粒子に対し1%～200%、好ましくは20%～100%、より好ましくは30%～60%が望ましい。

【0013】

さらにコーティングには必要に応じてポリエチレングリコール、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、トリアセチン、クエン酸トリエチルなどの可塑剤、安定化剤などを用いてもよい。このようにして得られた活性成分放出制御顆粒あるいは細粒上に、ポリエチレンオキサイド (PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量

7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000、Dow Chemical社製）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製）、カルボキシメチルセルロース（CMC-Na、Sanlose F-1000MC）ヒドロキシプロピルセルロース（HPC、例えば、HPC-H、日本曹達(株)製）、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、カルボキシビニルポリマー（ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製；カーボポール943、Goodrich社製）、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した顆粒あるいは細粒を放出制御顆粒としてもよい。

【0014】

少なくとも1つの活性成分の放出が制御された顆粒または細粒のもう1つの形態としては、活性成分が放出制御性マトリックス中に分散した顆粒あるいは細粒であってもよい。このような放出制御顆粒は、硬化ヒマシ油、硬化ナタネ油、ステアリン酸、ステアリルアルコールなどのワックス類やポリグリセリン脂肪酸エステルなどの疎水性担体中に活性成分を均一に分散させることによって製造することができる。マトリックスとは担体中に活性成分が均一に分散している組成物のことであり、必要ならば、製剤調製に一般的に用いられる乳糖、マニトール、コーンスターチ、結晶セルロースなどの賦形剤を活性成分とともに分散させてもよい。さらにこのマトリックス中に活性成分、賦形剤とともに水と接触することにより粘性のゲルを生じるポリオキシエチレンオキサイド、架橋型アクリル酸ポリマー（ハイビスワコー(R)103、104、105、カーボポール）、HPMC、HPC、キトサンなどの粉末を分散させてもよい。

調製方法としては、スプレードライ、スプレーチリング、熔融造粒などの方法により調製することができる。

このようにして得られた活性成分放出制御顆粒あるいは細粒上に、ポリエチレンオキサイド（PEO、例えばPolyox WSR-303 分子量7000000、Polyox WSR Coagulant 分子量5000000、Polyox WSR 301 分子量4000000、Polyox WSR N-60K 分子量2000000、Polyox WSR 205 分子量600000、Dow Chemical社製製）、ヒドロキシ

プロピルメチルセルロース (HPMC、Metlose 90SH10000、Metlose 90SH50000、Metlose 90SH30000、信越化学(株)製)、カルボキシメチルセルロース (CMC-Na、Sanlose F-1000MC)、ヒドロキシプロピルセルロース (HPC、例えば、HPC-H、日本曹達(株)製)、ヒドロキシエチルセルロース (HEC)、カルボキシビニルポリマー (ハイビスワコー(R)103、104、105、和光純薬(株)製; カーボポール943、Goodrich社製)、キトサン、アルギン酸ナトリウム、ペクチンなど水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆した顆粒あるいは細粒を放出制御顆粒としてもよい。このような水と接触することにより粘性を生じる物質を被覆に用いる他にさらにカプセル剤等の同一製剤中に共存させてもよい。

活性成分の放出が制御された顆粒あるいは細粒の大きさとしては、 $50\mu\text{m}$ から 5mm 、好ましくは $100\mu\text{m}$ から 3mm 、さらに好ましくは $100\mu\text{m}$ から 2mm の粒子が用いられる。最も好ましくは約 $100-1500\mu\text{m}$ の細粒や顆粒である。

【0015】

さらに製剤化を行うための賦形剤 (例えば、ぶどう糖、果糖、乳糖、蔗糖、D-マンニトール、エリスリトール、マルチトール、トレハロース、ソルビトール、トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、結晶セルロース、無水ケイ酸、無水リン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムなど)、結合剤 (例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、部分 α 化デンプン、 α 化デンプン、アルギン酸ナトリウム、プルラン、アラビアゴム末、ゼラチンなど)、崩壊剤 (例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ヒドロキシプロピルスターチなど)、矯味剤 (例えば、クエン酸、アスコルビン酸、酒石酸、リンゴ酸、アスパルテーム、アセスルファムカリウム、ソーマチン、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、グルタミン酸ナトリウム、5'-イノシン酸ナトリウム、5'-グアニル酸ナトリウムなど)、界面活性剤 (例えば、ポリソルベート (ポリソルベート80など)、ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン共重合物、ラ

ウリル硫酸ナトリウムなど)、香料(例えば、レモン油、オレンジ油、メントール、はっか油など)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、蔗糖脂肪酸エステル、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、ポリエチレングリコールなど)、着色剤(例えば、酸化チタン、食用黄色5号、食用青色2号、三二酸化鉄、黄色三二酸化鉄など)、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸ナトリウム、L-システイン、亜硫酸ナトリウムなど)、隠蔽剤(例えば、酸化チタンなど)、静電気防止剤(例えば、タルク、酸化チタンなど)などの添加剤を用いることができる。

これらに用いられる原料の粒子径については特に制限がないが、製造性や服用性の観点から約500 μ m以下の粒子が好ましい。

【0016】

このようにして得られた顆粒あるいは細粒は、消化管滞留性のゲル形成性ポリマーと混合して、そのまま投与してもよく、あるいはカプセルに充填することによりカプセル剤とすることもできる。放出制御顆粒あるいは細粒に対する消化管滞留性ゲル形成性ポリマーの量は0.1%—100%、好ましくは2%—50%、より好ましくは10%—40%、さらに好ましくは10%—35%が望ましい。

このようにして得られる本発明の医薬組成物は、少なくとも6時間、好ましくは8時間、より好ましくは12時間、さらに好ましくは16時間の間、治療効果を発揮するような放出制御システムによる薬効持続性の組成物である。

【0017】

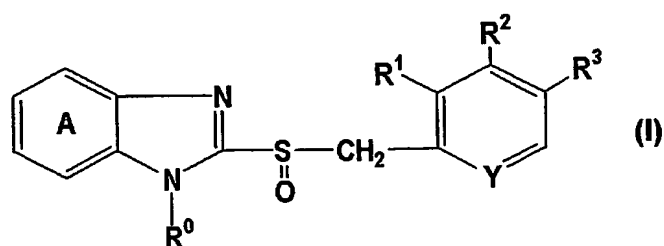
活性成分としては特に制限されるものではなく、薬効領域にかかわらず適用することができる。インドメタシン、アセトアミノフェンなどの抗炎症薬、モルヒネなどの鎮痛剤、ジアゼパム、ジルチアゼムなどの心血管系作用薬、クロルフェニラミンマレアートなどの抗ヒスタミン薬、フルオロウラシル、アクリラルビシンなどの抗腫瘍薬、ミダゾラムなどの催眠薬、エフェドリンなどの抗鬱血薬、ハイドロクロロサイアザイド、フロセミドなどの利尿薬、テオフィリンなどの気管支拡張薬、コデインなどの鎮咳薬、キニジン、ジゾキシシンなどの抗不整脈薬、トルブタマイド、ピログリタゾン、トログリタゾンなどの抗糖尿病薬、アスコルビン

酸などのビタミン類、フェニトインなどの抗痙攣薬、リドカインなどの局所麻酔薬、ヒドロコルチゾンなどの副腎皮質ホルモン、エーザイなどの中枢神経に作用する薬、プラバスタチンなどの抗高脂血症薬、アモキシシリン、セファレキシンなどの抗生物質、モサプリド、シサプリドなどの消化管運動促進薬、胃炎、胃食道逆流症、胃・十二指腸潰瘍の治療薬であるファモチジン、ラニチジン、シメチジンなどのH₂ブロッカーおよびランソプラゾールおよびその光学活性体（R体およびS体、好ましくはR体（以下、化合物Aと称することがある））、オメプラゾールおよびその光学活性体（S体：エスオメプラゾール）、ラベプラゾールおよびその光学活性体、パントプラゾールおよびその光学活性体などのベンズイミダゾール系プロトンポンプインヒビター（PPI）が例として挙げられる。

【0018】

とりわけ、ランソプラゾールとその光学活性体等の下記一般式（I）で表されるベンズイミダゾール系化合物もしくはその塩またはその光学活性体であるPPIなどの酸に不安定な活性成分を用いた製剤における薬効の持続効果が好ましい。

【化5】



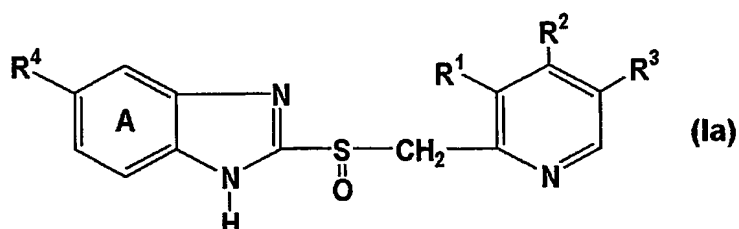
式中、環Aは置換基を有していてもよいベンゼン環、R⁰は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基、R¹、R²およびR³は、それぞれ同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルコキシ基または置換基を有していてもよいアミノ基、およびYは窒素原子またはCHを示す。

前記式（I）において、好ましい化合物は、環Aが、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₄アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれた置換基を有していてもよいベン

ゼン環であり、 R^0 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、アシル基またはアシルオキシ基であり、 R^1 が C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基であり、 R^2 が水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基であり、 R^3 が水素原子または C_{1-6} アルキル基であり、 Y が窒素原子である化合物である。

特に好ましくは、式 (I a) :

【化6】



〔式中、 R^1 は C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基、 R^2 はハロゲン化されているかまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、 R^3 は水素原子または C_{1-3} アルキル基、 R^4 は、水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基またはピロリル基（例えば、1-, 2-または3-ピロリル基）を示す〕で表される化合物である。

式 (I a) において、 R^1 が C_{1-3} アルキル基、 R^2 がハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基、 R^3 が水素原子、 R^4 が水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基である化合物が特に好ましい。

【0019】

上記式 (I) で表される化合物〔以下、化合物 (I) と称する〕中、環Aで示される「置換基を有していてもよいベンゼン環」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアルキル基、ヒドロキシ基、置換基を有していてもよいアルコキシ基、アリール基、アリールオキシ基、カルボキシ基、アシル基、アシルオキシ基、5ないし10員複素環基などが挙げられ、これらの置換基はベンゼン環に1ないし3個程度置換していてもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。これらの置換基のうち、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル

基、置換基を有していてもよいアルコキシ基などが好ましい。

ハロゲン原子としては、フッ素、塩素、臭素原子などが挙げられる。なかでもフッ素が好ましい。

「置換基を有していてもよいアルキル基」の「アルキル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル基など）が挙げられる。「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基等）、カルバモイル基などで例示でき、これらの置換基の数は1ないし3個程度であってもよい。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なっているもよい。

「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「アルコキシ基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペントキシ等）などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアルコキシ基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様のものが例示でき、置換基の置換数も同様である。

「アリール基」としては、例えば、 C_{6-14} アリール基（例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、ビフェニル、2-アンスリル基等）などが挙げられる。

「アリールオキシ基」としては、例えば、 C_{6-14} アリールオキシ基（例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、2-ナフチルオキシ基等）などが挙げられる。

「アシル基」としては、例えば、ホルミル、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル基などが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」としては、 C_{1-6} アルキルカルボニル基（例え

ば、アセチル、プロピオニル基等)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニル基」としては、例えば、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基等)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイル基」としては、 $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基等)、 N, N -ジ C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例えば、 N, N -ジメチルカルバモイル、 N, N -ジエチルカルバモイル基等)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルフィニル基 (例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル基等)が挙げられる。

「アルキルスルホニル基」としては、例えば、 C_{1-7} アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル基等)が挙げられる。

「アシルオキシ基」としては、例えば、アルキルカルボニルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルキルカルバモイルオキシ基、アルキルスルフィニルオキシ基、アルキルスルホニルオキシ基などが挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基 (例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルコキシカルボニルオキシ基」としては、例えば C_{1-6} アルコキシカルボニルオキシ基 (例えば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルキルカルバモイルオキシ基」としては、 C_{1-6} アルキルカルバモイルオキシ基 (例えば、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ基等)などが挙げられる。

「アルキルスルフィニルオキシ基」としては、例えば C_{1-7} アルキルスルフ

イニルオキシ基（例えば、メチルスルフィニルオキシ、エチルスルフィニルオキシ、プロピルスルフィニルオキシ、イソプロピルスルフィニルオキシ基等）が挙げられる。

「アルキルスルホニルオキシ基」としては、例えばC₁—7アルキルスルホニルオキシ基（例えば、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ基等）が挙げられる。

「5ないし10員複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1個以上（例えば、1～3個）を含む5ないし10員（好ましくは5または6員）複素環基が挙げられ、具体例としては、2-または3-チエニル基、2-、3-または4-ピリジル基、2-または3-フリル基、1-、2-または3-ピロリル基、2-、3-、4-、5-または8-キノリル基、1-、3-、4-または5-イソキノリル基、1-、2-または3-インドリル基などが挙げられる。このうち好ましくは1-、2-または3-ピロリル基などの5または6員複素環基である。

好ましくは環Aは、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁—4アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC₁—4アルコキシ基および5または6員複素環基から選ばれる置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環である。

【0020】

R⁰で示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、例えば、C₇—16アラルキル基（例えば、ベンジル、フェネチルなどのC₆—10アリールC₁—6アルキル基等）などが挙げられる。「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「置換基」としては、上記「置換基を有していてもよいアルキル基」の「置換基」と同様の置換基が例示でき、置換基の数は1ないし4個程度である。置換基の数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。

R⁰で示される「アシル基」としては、例えば、上記環Aの置換基として記載した「アシル基」が挙げられる。

R⁰で示される「アシルオキシ基」としては、例えば、上記環Aの置換基とし

て記載した「アシルオキシ基」が挙げられる。

好ましい R^0 は水素原子である。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルキル基」が挙げられる。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有していてもよいアルコキシ基」としては、上記環Aの置換基として記載した「置換基を有していてもよいアルコキシ基」が挙げられる。

R^1 、 R^2 または R^3 で示される「置換基を有していてもよいアミノ基」としては、例えば、アミノ基、モノ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ等）、モノ- C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、フェニルアミノ、1-ナフチルアミノ、2-ナフチルアミノ等）、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基（例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ等）、ジ- C_{6-14} アリールアミノ基（例えば、ジフェニルアミノ等）などが挙げられる。

好ましい R^1 は、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基、ジ- C_{1-6} アルキルアミノ基である。さらに好ましい R^2 は C_{1-3} アルキル基または C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^2 は、水素原子、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ基またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基である。さらに好ましい R^3 はハロゲン化されているかまたは C_{1-3} アルコキシ基で置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ基である。

好ましい R^3 は、水素原子または C_{1-6} アルキル基である。さらに好ましい R^4 は水素原子または C_{1-3} アルキル基（特に水素原子）である。

好ましいYは窒素原子である。

【0021】

化合物(I)の具体例としては、下記の化合物が挙げられる。

2-[[[3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジニル]メチル]スルフィニル]-1H-イミダゾール(ランソプラゾール)、
2-[[[3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジニル]メチル]スルフ

イニル] - 5 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール、2 - [[[4 - (3 - メトキシプロポキシ) - 3 - メチル - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾール・ナトリウム塩、5 - ジフルオロメトキシ - 2 - [[(3, 4 - ジメトキシ - 2 - ピリジニル) メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールなど。

これらの化合物のうち、特にランソプラゾールすなわち 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールが好ましい。

上記した、ベンズイミダゾール系化合物のPPIのほかにイミダゾピリジン系化合物のPPIも本発明が好適に適用される。このようなイミダゾピリジン系化合物のPPIとしては、例えば、テナトプラゾールが挙げられる。

なお、上記化合物 (I) やイミダゾピリジン系化合物は、ラセミ体であってもよく、R - 体、S - 体などの光学活性体であってもよい。例えば、(R) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールおよび (S) - 2 - [[[3 - メチル - 4 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - 2 - ピリジニル] メチル] スルフィニル] - 1 H - ベンズイミダゾールなどの光学活性体が特に本発明に好適である。尚、ランソプラゾール、ランソプラゾール R 体およびランソプラゾール S 体等は通常結晶が好ましいが、後記するように製剤化すること自体で安定化されることに加え、塩基性無機塩を配合し、さらに中間被膜層を設けることにより、より安定化されるので、結晶のみならず非晶形のものも用いることができる。

【0022】

化合物 (I) の塩としては、薬学的に許容される塩が好ましく、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、塩基性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩などが挙げられる。

有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、アルキルアミン（トリメチルア

ミン、トリエチルアミンなど)、複素環式アミン(ピリジン、ピコリンなど)、アルカノールアミン(エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミンなど)、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えば、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

これらの塩のうち好ましくは、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩である。とりわけナトリウム塩が好ましい。

化合物(I)は、自体公知の方法により製造でき、例えば、特開昭61-50978号、米国特許4,628,098、特開平10-195068号、WO 98/21201、特開昭52-62275号、特開昭54-141783号等に記載の方法またはこれらに準じた方法により製造される。なお、光学活性な化合物(I)は、光学分割法(分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法、微生物または酵素を用いる方法など)不斉酸化などの方法で得ることができる。また、ランソプラゾールR体は、例えばWO 00-78745、WO 01/83473等に記載の製造法などに従い製造することもできる。

本発明で用いる抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物としては、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、パントプラゾール、レミノプラゾール、テナトプラゾール(TU-199)などまたはそれらの光学活性体ならびにそれらの薬学的に許容される塩が好ましく、さらに好ましくはランソプラゾールまたはその光学活性体特にR体が好ましい。ランソプラゾールまたはその光学活性体特にR体は、結晶形が好ましいが非晶形であってもよい。

本発明で用いられる活性成分の配合量は、活性成分の種類、投与量にもより異なるが、例えば、本発明の顆粒全量に対して約1重量%~約60重量%、好ましくは約1重量%~約50重量%、さらに好ましくは約8重量%~約40重量%である。活性成分が、ベンズイミダゾール系化合物PPI、特にランソプラゾールの場合、約8重量%~約40重量%である。

【0023】

ランソプラゾールまたはその光学活性体(R体など)等のベンズイミダゾール

系 P P I を含有するカプセル剤の場合、それぞれ放出特性や条件の異なる放出制御膜を用いて、放出の仕方の異なる 2 種類以上の顆粒或いは細粒（例えば、比較的早く放出する顆粒とより遅延して活性成分が放出されるタイプの 2 種類の顆粒等）を組み合わせて充填してもよい。また、各顆粒や細粒中にこのような 2 種類の放出制御膜を 2 層以上重ねてもよい。本発明の放出制御被膜を有する顆粒あるいは細粒と消化管滞留性ゲル形成性ポリマーに加え、上記したような活性成分を含有する核粒子上に必要により中間被膜を施し、その上に通常の腸溶コーティングだけを施した顆粒（従って、本発明による上記の放出が制御された顆粒や細粒の中で、活性成分の放出が比較的速い顆粒）も合わせて含む製剤（好ましくはカプセル剤）にすることにより、または本発明の放出制御被膜を有する顆粒あるいは細粒と消化管滞留性ゲル形成性ポリマーを含むカプセル剤と通常の腸溶コーティングを施した顆粒のみを含む製剤とを併用投与することにより、より早い段階から血中濃度が上がって薬効を奏し始め、その後放出制御された顆粒の薬効の発現により薬効が持続する製剤が可能になる。このような組み合わせ製剤や組み合わせ投与の場合、好ましくはより早い段階から血中濃度が上がって薬効を奏し始めて最初の極大血中濃度に達し、その後より放出制御された顆粒の活性成分の放出により 2 回目の極大血中濃度に達するような 2 回ピークが発現するような製剤にすることができる。尚、上記の本発明の持続性カプセル剤等の持続性製剤と、通常の比較的早く活性成分が放出されるタイプのカプセル剤とは同時にまたは時間をおいて投与してもよい。このような併用投与によっても活性成分の高い血中濃度が長時間に亘って維持することができる。

【0024】

通常の腸溶コーティングを施した顆粒は、例えば特開昭63-301816に記載の方法に従って製造することができる。さらに特開昭62-277322に記載の方法に従い安定化された製剤とすることが好ましい。

また、より高濃度にランソプラゾールまたはその光学活性体等を含有し、かつ、十分安定化された顆粒は次のようにして製造することができる。すなわち、転動造粒法（例、遠心転動造粒法）、流動造粒法、攪拌造粒法（例、転動流動造粒法）などの公知の造粒法を用いて、主薬層と、該主薬層上に形成された中間被覆

層と、該中間被覆層上に形成された腸溶性被膜層とを有する顆粒で、主薬層は顆粒全量に対して約10重量%～約40重量%のランソプラゾール等および安定化剤として塩基性無機塩を含有し、平均粒子径が約600 μm ～約2500 μm である顆粒を製造する。

具体的には、主薬層は、例えば、核顆粒にヒドロキシプロピルセルロース等の結合液を噴霧しながら、ベンズイミダゾール系PPI、塩基性金属塩、賦形剤、崩壊剤等を含む粉状散布剤を被覆する方法により得られる。該核顆粒としては、例えば、ショ糖（75重量部）をトウモロコシデンプン（25重量部）で自体公知の方法により被覆したノンパレル（Nonpareil）および結晶セルロースを用いた球形核顆粒等が挙げられ、また、核顆粒自体が主薬となる上記した主薬成分であってもよい。該核顆粒の平均粒度としては、一般に14～80メッシュである。

核としては、ショ糖およびでんぶんの球形造粒品、結晶セルロースの球形造粒品、結晶セルロースおよび乳糖の球形造粒品などが挙げられる。

核に対する被覆層の割合は、主薬の溶出性および顆粒の粒度を制御できる範囲で選択でき、例えば、核1重量部に対して、通常、約0.2重量部～約5重量部、好ましくは約0.1重量部～約5重量部である。

次いで、常法によって、得られた主薬層上に中間被覆層を形成する。例えば、中間被覆層成分を精製水などで希釈し、液状として散布して被覆する。その際、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤を噴霧しながら行うのが好ましい。中間被覆層成分としては、例えば、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、TC-5等）、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、メチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロースなどの高分子基剤に、ショ糖〔精製白糖（粉碎したもの（粉糖）や粉碎しないもの）等〕、コーンスターチなどの澱粉糖、乳糖、蜂蜜及び糖アルコール（D-マンニトール、エリスリトールなど）等の糖類を適宜配合した層などが挙げられる。中間被覆層には、この外にも製剤化を行うため必要により添加される賦形剤（例、隠蔽剤（酸化チタン等）、静電気防止剤（酸化チタン、タルク等））を適宜加えてもよい。

中間被覆層の被覆量は、例えばベンズイミダゾール系PPIを含有する顆粒1

重量部に対して、通常、約0.02重量部～約1.5重量部、好ましくは約0.05～約1重量部である。

さらに、常法によって中間被覆層上に腸溶性被膜層を形成してランソプラゾールなどを高濃度で含有する十分安定化された顆粒を製造する。腸溶性被膜層成分としては、例えば、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチル共重合体(EudragitRS or RL、Rohm社製)、メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体(Eudragit NE30D、Rohm社製)、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなど水系腸溶性高分子基剤、カルボキシメチルエチルセルロース、セラックなど水系腸溶性高分子基剤等の徐放性基剤、水溶性高分子、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、アセチル化モノグリセリド、トリアセチン、ヒマシ油などの可塑剤が用いられる。これらは一種または二種以上混合して使用してもよい。

腸溶性被膜層の被覆量は腸溶性被膜を施す前の顆粒全量に対して約10重量%～約70重量%、好ましくは約10重量%～約50重量%であり、より好ましくは約15重量%～約30重量%である。

本発明の製剤のうち、活性成分としてランソプラゾールやその光学活性体のようなベンズイミダゾール系化合物のP P I（とりわけ上記一般式（I）で表わされる化合物やその光学活性体）を含有する製剤は、優れた抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、粘膜保護作用、抗ヘリコバクター・ピロリ作用等を有し、また、毒性は低いので、医薬として有用である。この場合、本発明の顆粒は、哺乳動物（例えば、ヒト、サル、ヒツジ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウスなど）において、消化性潰瘍（例えば、胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍等）、ゾリンジャー・エリソン（Zollinger-Ellison）症候群、胃炎、逆流性食道炎、食道炎を伴わない胃食道逆流症（Symptomatic Gastroesophageal Reflux Disease（Symptomatic GERD））、N U D（Non Ulcer Dyspepsia）、胃癌（インターロイキン-1の遺伝子多形によるインターロイキン-1 β の産生促進に伴う胃癌を含む）、胃M A L Tリンパ腫等の治療および予防、ヘリコバクター・ピロリ除菌、消化

性潰瘍、急性ストレス潰瘍および出血性胃炎による上部消化管出血の抑制、侵襲ストレス（手術後に集中管理を必要とする大手術や集中治療を必要とする脳血管障害、頭部外傷、多臓器不全、広範囲熱傷から起こるストレス）による上部消化管出血の抑制、非ステロイド系抗炎症剤に起因する潰瘍の治療および予防；手術後ストレスによる胃酸過多および潰瘍の治療および予防などを目的として経口投与できる。ヘリコバクター・ピロリ除菌等のためには、本発明の顆粒やカプセル剤と他の活性成分（例えば、1ないし3種の活性成分）と併用してもよい。

「他の活性成分」としては、例えば、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物、キノロン系化合物等の抗菌剤やビスマス塩が挙げられる。とりわけ、本発明の顆粒やカプセル剤と抗菌剤と組み合わせてなる医薬が好ましい。このうち、抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質、イミダゾール系化合物などの抗菌剤との併用が好ましい。「抗ヘリコバクター・ピロリ活性物質」としては、例えば、ペニシリン系抗生物質（例えば、アモキシシリン、ベンジルペニシリン、ピペラシリン、メシリナムなど）、セフェム系抗生物質（例えば、セフィキシム、セファクロルなど）、マクロライド系抗生物質（例えば、エリスロマイシン、クラリスロマイシンなどのエリスロマイシン系抗生物質）、テトラサイクリン系抗生物質（例えば、テトラサイクリン、ミノサイクリン、ストレプトマイシンなど）、アミノグリコシド系抗生物質（例えば、ゲンタマイシン、アミカシンなど）、イミペネムなどが挙げられる。中でもペニシリン系抗生物質、マクロライド系抗生物質などが好ましい。

「イミダゾール系化合物」としては、例えば、メトロニダゾール、ミコナゾールなどが挙げられる。「ビスマス塩」としては、例えば、ビスマス酢酸塩、ビスマスクエン酸塩などが挙げられる。「キノロン系化合物」の抗菌剤も好ましく、例えば、オフロキサシン、シプロキサシンなどが挙げられる。とりわけ、ヘリコバクター・ピロリ除菌のためには、本発明の顆粒やカプセル剤と、ペニシリン系抗生物質（例えば、アモキシシリン等）および／またはエリスロマイシン系抗生物質（例えば、クラリスロマイシン等）とを併用して用いるのが好ましい。

尚、例えば、ランソプラゾールの場合、従来結晶形のランソプラゾール15mg含有カプセル剤は3号カプセルに、また30mg含有カプセル剤は1号カプセ

ルに充填されることが多かったが、中間被覆層を設けたり塩基性無機塩安定化剤を配合したり、さらには顆粒の粒度調整をすることにより予想外に高濃度に活性成分を含む顆粒にすることにより主薬や製剤の安定性をそこなうことなく主薬以外の成分の量を低減できるので、15mg含有カプセル剤は4号乃至5号カプセルに、また30mg含有カプセル剤は3号乃至5号カプセルにそれぞれ小型化することもできる。

さらに60mg含有するカプセル剤においても、1号乃至3号カプセルの使用が可能である。

また、ランソプラゾールの光学活性体の場合も、30mg、40mgおよび60mg含有するカプセル剤用に、それぞれ、3号乃至5号カプセル、2号乃至4号カプセルおよび1号乃至3号カプセルを用いることができる。

たとえば、ランソプラゾールまたはランソプラゾールR体を60mg含有するカプセル剤は、高濃度に活性成分を含有し小型化されたカプセル剤は、飲み易いため、とりわけゾリンジャー・エリソン症候群を含む酸過剰分泌症状の治療に好適である。

1日の投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、投与の時期、間隔、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、例えば、抗潰瘍剤として、成人(60kg)に対し、経口的に投与する場合、有効成分として約0.5~1500mg/日、好ましくは約5~150mg/日である。これらベンズイミダゾール系化合物含有製剤は、1日1回または2~3回に分けて投与してもよい。

尚、本発明の固形製剤を保管時や輸送時等の安定性を向上させるために、包装形態においても安定化を施してもよい。例えば、酸素透過を抑制した包装、ガス置換包装(すなわち、酸素以外の気体で置換する包装)、真空包装および脱酸素剤封入包装等の包装形態を用いるなどにより、本発明のベンズイミダゾール系化合物を含有するカプセル製剤の安定化の向上を図ることができる。このような包装形態にすることにより、固形製剤が直接接触する酸素量を低減することにより安定化が向上する。脱酸素剤を封入する場合は、酸素が透過する材料で医薬固形製剤を包装したのち、その包装品とともに新たな包装を施すことでもよい。

【0025】

【実施例】

以下、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

下記組成のうち、ランソプラゾール R 体（以下、「化合物 A」と称す）、炭酸マグネシウム、グラニウ糖、コーンスターチおよび L-HPC をよく混合し、散布剤とした。遠心転動造粒機（CF-mini、フロイント産業株式会社製）にノンパレル 101 を投入し、HPC-L 溶液（2w/v%）を噴霧しながら上記の散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を 40℃、16 時間真空乾燥し、丸篩で篩過し 12～32 メッシュの顆粒を得た。

顆粒 300mg 中の組成

ノンパレル 101	110mg
化合物 A	30mg
炭酸マグネシウム	22.4mg
グラニウ糖	59.8mg
コーンスターチ	36.4mg
L-HPC	40mg
HPC-L	1.4mg
計	300mg

実施例 2

実施例 1 で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度 45℃、排気温度 35℃ の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。

顆粒 300mg に対する腸溶性コーティング液の組成

オイドラギット L30D-55	44.6mg	（固形成分として）
タルク	13.8mg	
ポリエチレングリコール 6000	4.4mg	
酸化チタン	4.4mg	

ポリソルベート80	2.0mg
計	69.2mg

実施例 3

実施例 2 で得た腸溶性顆粒に、pH依存的（一定のpH以上の環境で活性成分を放出する）な溶解をするポリマーから成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

腸溶性顆粒369.2mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	110.8mg	
オイドラギットL100	36.9mg	
タルク	73.8mg	
クエン酸トリエチル	14.8mg	
エタノール	(1913.9mg)	
水	(212.7mg)	
計	236.3mg	（固形分として）

実施例 4

実施例 2 で得た腸溶性顆粒に、pH依存的（一定のpH以上の環境で活性成分を放出する）な溶解をするポリマーから成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

腸溶性顆粒369.2mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	73.9mg	
オイドラギットL100	73.9mg	
タルク	73.8mg	
クエン酸トリエチル	14.8mg	
エタノール	(1913.9mg)	
水	(212.7mg)	
計	236.3mg	（固形分として）

実施例 5

実施例 2 で得た腸溶性顆粒104mgと実施例 3 で得た徐放性顆粒500mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant (Dow Chemical社製) 205mgを添加し、0号ゼラチンカプセル 2 個に充填してカプセル剤を得た。

実施例 6

実施例 2 で得た腸溶性顆粒104mgと実施例 4 で得た徐放性顆粒500mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant (Dow Chemical社製) 205mgを添加し、0号ゼラチンカプセル 2 個に充填してカプセル剤を得た。

実施例 7

下記組成のうち、化合物A、炭酸マグネシウム、グラニウ糖およびL-HPCをよく混合し、主薬層散布剤とした。遠心転動造粒機 (CF-360、フロイント産業株式会社製) にノンパレル-101を投入し、HPC-L 溶液 (2w/v%) を噴霧しながら上記の主薬層散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。引き続き、HPC-L 溶液 (2w/v%) を噴霧しながら下記組成の中間層散布剤をコーティングし球形顆粒を得た。該球形顆粒を 40℃、16時間真空乾燥し、丸篩で篩過し12~32メッシュの顆粒を得た。

顆粒105.75mg中の組成

ノンパレル101	37.5mg
化合物A	30.0mg
炭酸マグネシウム	10.5mg
グラニウ糖	19.5mg
L-HPC	7.5mg
HPC-L	0.75mg
計	105.75mg

主薬粒105.75mgに対する中間層の組成

グラニウ糖	7.5mg
L-HPC	1.88mg
酸化チタン	4.88mg
計	14.25mg

実施例 8

実施例 7 で得た顆粒に、下記組成の腸溶性コーティング液を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度45℃、排気温度35℃の条件でコーティングし腸溶性顆粒を得た。

顆粒120mgに対する腸溶性コーティング液の組成

オイドラギットL30D-55	19.5mg	（固形成分として）
タルク	5.85mg	
ポリエチレングリコール6000	1.88mg	
酸化チタン	1.88mg	
ポリソルベート80	0.75mg	
計	29.85mg	

実施例 9

実施例 8 で得た腸溶性顆粒に、pH依存的（一定のpH以上の環境で活性成分を放出する）な溶解をするポリマーから成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

腸溶性顆粒149.85mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	45.0mg	
オイドラギットL100	15.0mg	
タルク	30.0mg	
クエン酸トリエチル	6.0mg	
エタノール	(777.1mg)	
水	(86.3mg)	
計	96.0mg	（固形分として）

実施例 1 0

実施例 8 で得た腸溶性顆粒に、pH依存的（一定のpH以上の環境で活性成分を放出する）な溶解をするポリマーから成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コ

ーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

腸溶性顆粒149.85mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	30.0mg
オイドラギットL100	30.0mg
タルク	30.0mg
クエン酸トリエチル	6.0mg
エタノール	(777.1mg)
水	(86.3mg)
計	96.0mg（固形分として）

実施例 1 1

実施例 8 で得た腸溶性顆粒35.5mgと実施例 9 で得た徐放性顆粒175mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant（Union Carbide社製）70.2mgを添加し、1号HPMCカプセル1個に充填してカプセル剤を得た。

実施例 1 2

実施例 8 で得た腸溶性顆粒35.5mgと実施例 1 0 で得た徐放性顆粒175mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant（Dow Chemical社製）70.2mgを添加し、1号HPMCカプセル1個に充填してカプセル剤を得た。

【 0 0 2 6 】

試験例 1

実施例 5 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ186ng/mL、132ng/mL、107ng/mL、303ng/mL、355ng/mL、216ng/mL、113ng/mLであった。

試験例 2

実施例 6 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ192ng/mL、137ng/mL、473ng/mL、478ng/mL、364ng/mL、257ng/mL、28ng/mLであった。

試験例 3

実施例 11 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ308ng/mL、245ng/mL、323ng/mL、81ng/mL、39ng/mL、26ng/mL、0ng/mLであった。

試験例 4

実施例 12 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ160ng/mL、319ng/mL、631ng/mL、371ng/mL、230ng/mL、144ng/mL、25ng/mLであった。

【0027】

実施例 13

実施例 8 で得た腸溶性顆粒に、pH依存的（一定のpH以上の環境で活性成分を放出する）な溶解をするポリマーから成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

腸溶性顆粒149.85mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	33.7mg
オイドラギットL100	11.2mg
タルク	22.5mg
クエン酸トリエチル	4.5mg
エタノール	(582.8mg)
水	(64.7mg)
計	72.0mg （固形分として）

実施例 14

実施例 8 で得た腸溶性顆粒35.5mgと実施例 13 で得た徐放性顆粒168mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant（Dow Chemical社製）67.8mgを添加し、1号HPMCカプセル1個に充填してカプセル剤を得た。

【0028】

試験例 5

実施例 1 4 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ403ng/mL、687ng/mL、803ng/mL、463ng/mL、329ng/mL、217ng/mL、65ng/mLであった。

【 0 0 2 9 】

実施例 1 5

実施例 1 で得た顆粒を遠心転動造粒機 (CF-mini、フロイント産業株式会社製) に投入し、イソプロピルアルコールに溶解したHPC-L 溶液 (8w/v%) を噴霧しながら崩壊剤であるAc-Di-Solを顆粒に対し32%コーティングし、球形顆粒を得た。

実施例 1 6

実施例 1 5 で得た顆粒に、拡散制御膜から成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機 (SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製) 中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

実施例 1 5 で得た顆粒100mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットRS	10.0mg
タルク	20.0mg
イソプロピルアルコール	(120.0mg)
アセトン	(50.0mg)
計	30.0mg (固形分として)

実施例 1 7

実施例 2 で得た腸溶性顆粒104mgと実施例 1 6 で得た徐放性顆粒420mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant (Dow Chemical社製) 175mgを添加し、0号ゼラチンカプセル2個に充填してカプセル剤を得た。

【 0 0 3 0 】

試験例 6

実施例 1 7 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ657ng/mL、406ng/mL、223ng/mL、504ng/mL、399ng/mL

、228ng/mL、50ng/mLであった。

【0031】

実施例 1 8

実施例 1 5 で得た顆粒に、拡散制御膜から成る下記組成の放出制御膜を転動攪拌流動層コーティング機（SPIR-A-FLOW、フロイント産業株式会社製）中で給気温度30℃、排気温度28℃の条件でコーティングし徐放性顆粒を得た。

実施例 1 5 で得た顆粒100mgに対する放出制御膜コーティング液の組成

オイドラギットS100	30.0mg
オイドラギットL100	10.0mg
タルク	20.0mg
クエン酸トリエチル	4.0mg
エタノール	(518.4mg)
水	(57.6mg)
計	64.0mg （固形分として）

実施例 1 9

実施例 2 で得た腸溶性顆粒104mgと実施例 1 8 で得た徐放性顆粒614mgを混合し、さらにPolyox WSR Coagulant（Dow Chemical社製）239mgを添加し、0号ゼラチンカプセル2個に充填してカプセル剤を得た。

【0032】

試験例 7

実施例 1 9 で得たカプセル剤を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ106ng/mL、135ng/mL、639ng/mL、129ng/mL、49ng/mL、16ng/mL、0ng/mLであった。

【0033】

比較例 1

実施例 2 で得た腸溶性顆粒414mgを充填した0号ゼラチンカプセル1個を絶食下のビーグル犬に水30mLとともに経口投与した。投与後、1時間、2時間、4時間、6時間、7時間、8時間、10時間の化合物Aの血漿中薬物濃度はそれぞれ2068ng/mL、68

9ng/mL、70ng/mL、0ng/mL、0ng/mL、0ng/mL、0ng/mLであった。

【0034】

【発明の効果】

以上のように本発明の持続性製剤は、主薬の放出を長時間にわたって制御することにより治療有効濃度の持続を可能にするので、投与回数の低減のみならず、低投与量での治療の有効性および血中濃度の立ち上がり起因する副作用の軽減などを図ることができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物活性成分の放出が制御され、さらに消化管内滞留性ないし移動が遅延された、長時間にわたって活性成分を放出する持続性製剤を提供する。

【解決手段】 活性成分を含有する核粒子上に放出制御被膜を形成する等により活性成分の放出が制御された顆粒または細粒とゲル形成性ポリマーとを含有するカプセル剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 2 - 3 0 1 8 7 6

出 願 人 履 歷 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 9 3 4]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社